

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes mellitus adalah kelompok penyakit metabolik kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dari sel-sel pankreas yang menghasilkan insulin (hormon yang mengatur glukosa darah / sebagai hormon anabolik) dalam jumlah rendah akibat defek sekresi insulin, defek aksi insulin, atau keduanya sebagai hormon anabolik (Okur, Karantas dan Siafaka, 2017). Jenis dan durasi diabetes sangat bergantung untuk melihat keparahan gejala. Beberapa pasien diabetes tidak menunjukkan gejala terutama mereka yang menderita diabetes tipe 2 selama tahun-tahun awal penyakit. Pada anak-anak dengan defisiensi insulin absolut dapat menderita poliuria, polydipsia, polyphagia, penurunan berat badan, dan penglihatan kabur. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan keadaan pingsan, koma, dan jika tidak diobati mengakibatkan ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar nonketotik (jarang) (Kharroubi dan Darwish, 2015).

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2015 persentase penderita diabetes adalah 8,5 % (1 diantara 11 orang dewasa yang menyandang diabetes) dan terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah. Hampir setengah dari kematian akibat diabetes terjadi pada orang di bawah usia 70 tahun. Indonesia sendiri, pada tahun 2015 menempati peringkat 7 dunia untuk prevalensi penderita diabetes. Secara global, ditemukan 9,8 persen pasien diabetes pria dan 9,2 persen pada wanita. Diperkirakan 20% beban global diabetes mellitus berada di wilayah Asia Tenggara dan kemungkinan meningkat tiga kali lipat pada tahun 2025 dari perkiraan saat ini sekitar 30 juta menjadi 80 juta (Kaur dan Kochar, 2017).

Diabetes mellitus dapat benar-benar tidak berbahaya jika dikendalikan, tetapi keadaan kadar glukosa darah tinggi yang abnormal dapat menyebabkan beberapa komplikasi serius salah satunya adalah luka diabetes. Ada risiko 12% hingga 25% bagi pasien diabetes mellitus untuk terkena luka selama hidup mereka, dan 40% hingga 60% resiko amputasi nontraumatik. Kekhawatiran utama dengan luka diabetes adalah penyembuhan yang buruk atau tertunda. Normalnya, proses penyembuhan luka dipandu dan dipertahankan melalui interaksi beberapa sinyal yang dilepaskan oleh keratinosit, fibroblast, sel endotel, macrofag, trombosit. Selama hipoksia, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) akan dilepaskan oleh macrofag, fibroblas dan sel epitel menginduksi fosforilasi dan aktivasi eNOS di sum-sum tulang, menghasilkan peningkatan kadar NO yang memicu mobilisasi EPC (*Epitel Progenitor Cells*) sum-sum tulang ke dalam sirkulasi. Dimana EPC ini merupakan sel progenitor yang dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel dewasa menggantikan endotel vaskuler yang nekrosis atau apoptosis. Pada penderita diabetes, salah satu karakteristiknya adalah hiperglikemia. Hiperglikemia menyebabkan terjadi gangguan pada proses fosforilasi eNOS yang membatasi mobilisasi EPC dari sum-sum tulang belakang ke dalam sirkulasi. Ketika terjadi penurunan mobilisasi EPC dari sum-sum tulang ke dalam sirkulasi tempat terjadinya luka, ini yang menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda pada luka diabetes mellitus (Brem, 2007).

Meskipun terdapat protokol standar dan adopsi terapi biologis baru untuk pengobatan ulkus kaki diabetik, efektivitasnya terbatas, dan tingkat amputasi tetap tinggi. Mengingat morbiditas dan mortalitas amputasi (tingkat kelangsungan hidup 2 tahun 50-60%) sangat penting untuk mengembangkan terapi yang lebih baik untuk mengobati ulkus diabetik, maka pengembangan mortalitas pengobatan yang baru dan lebih manjur

akan memiliki manfaat luar biasa bagi pasien individu dan masyarakat (Liu dan Velazquez, 2008).

Dasar-dasar perawatan klinis yang baik meliputi debridemen yang cukup sering, perawatan luka lembab, pengobatan infeksi, dan revaskularisasi ekstremitas iskemik. Selain itu, penyembuhan luka dapat ditingkatkan dengan pilihan yang tepat dari rejimen topikal (berbagai campuran terapi topikal standar dan lanjutan) (Kavitha *et al.*, 2014). Pilihan bahan perawatan luka harus didasarkan pada jenis jaringan luka, kompleksitas, dan sifat-sifatnya. Berikut ini merupakan bahan perawatan luka dan rejimen topikal yang biasa digunakan pada luka diabetes yaitu perban dan saline sederhana; antibiotik; perban tulle; *polyurethane films*; *polyurethane foam*; perban hidrogel; perban hidrokoloid; perban alginat (Kavitha *et al.*, 2014). Selain itu, faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor*, *transforming growthfactor- β* (TGF- β), *transforming growthfactor- α* (TGF- α), *epidermal growth factor* (EGF) juga sangat efektif dalam penyembuhan luka diabetes dan telah dilaporkan dapat mempercepat pembentukan berbagai komponen penyembuhan (faktor pertumbuhan merangsang berbagai fungsi termasuk angiogenesis, produksi enzim, migrasi sel, dan proliferasi sel); *Honey-impregnated dressings*; salep topikal : kolagenase, fibrinolysin, atau salep yang mengandung papain membantu dalam menghilangkan jaringan yang rusak dan dengan demikian meningkatkan pembentukan granulasi (Kavitha *et al.*, 2014).

Diperlukan obat yang dapat menghambat *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV), sehingga menimbulkan efek penurunan kadar glukagon dan peningkatan kadar insulin, sehingga kadar glukosa darah dapat menjadi normal, dan proses penyembuhan luka yang terhambat bisa menjadi normal (Kim *et al.*, 2008). Inhibitor *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) merupakan

salah satu pengobatan inovasi baru yang telah terbukti meningkatkan kadar faktor yang diinduksi *hipoksia-1α* (HIF-1α), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), kepadatan kapiler dan menurunkan kadar nitrotirosin dalam jaringan ulkus pasien. Dengan demikian, inhibitor *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) meningkatkan epitelisasi, mengurangi peradangan, dan meningkatkan pembentukan miofibroblast pada tikus diabetes. *Dipeptidyl peptidase-IV* secara selektif memecah dua asam amino dari peptida, seperti *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *Gastric inhibitory polypeptide* (GIP), yang memiliki prolin atau alanin. X-Alanin dan prolin sangat penting untuk aktivitas biologis GPL-1 dan GIP, keduanya dinonaktifkan dengan pemutusan asam amino tersebut. Dengan demikian, mencegah degradasi hormon incretin GLP-1 dan GIP dengan menghambat *dipeptidyl peptidase-IV* memiliki potensi sebagai strategi terapi dalam pengobatan diabetes tipe 2 (Shih *et al.*, 2018). Di sisi aktif di mana DPP-IV memiliki efek, ada pengaturan karakteristik dari tiga asam amino, Asp-His-Ser. Peran penting dari DPP IV dalam proses penyembuhan luka adalah partisipasi dalam degradasi matriks ekstraseluler, kemudian adhesi sel, migrasi dan angiogenesis (Pucar *et al.*, 2018).

Sebagian besar data terbaru dan bukti klinis menunjukkan bahwa penghambat *dipeptidyl peptidase-IV* sangat efektif dan aman sebagai pilihan terapi pada manula, pada pasien yang menderita berbagai tahap gagal ginjal serta ulkus kronis karena mereka dapat meningkatkan kontrol glikemik dengan meningkatkan respon sel beta terhadap glukosa dan menurunkan kadar glukagon postprandial. Selain itu, beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa penggunaan inhibitor *dipeptidyl peptidase-IV* dalam kombinasi dengan insulin merupakan pengganti yang baik untuk pengobatan insulin tinggi pada pasien rawat inap yang menderita diabetes tipe 2 (Pucar *et al.*, 2018).

Dalam penelitian ini, dilakukan uji pra klinis dengan menggunakan hewan coba. Model hewan coba harus dipilih dengan hati-hati karena berperan penting dalam pemahaman patogenesis diabetes karena memungkinkan kombinasi karakterisasi genetik dan fungsional sindrom. Pada diabetes mellitus tipe 2, banyak model hewan telah dikembangkan untuk memahami patofisiologi diabetes dan komplikasinya. Model hewan ini cenderung memasukkan model resistensi insulin dan / atau model kegagalan sel beta. Di sisi lain, beberapa model hewan mengalami obesitas, mencerminkan kondisi manusia di mana obesitas terkait erat dengan perkembangan diabetes melitus tipe 2. Perkembangan komplikasi diabetes dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk obesitas, resistensi insulin, hiperglikemia, dan hiperlipidemia. Sebelum diaplikasikan kepada manusia serangkaian percobaan menggunakan hewan model harus dilakukan terlebih dahulu (penelitian praklinik). Tikus Wistar adalah salah satu hewan coba yang paling banyak digunakan sebagai model penelitian biomedik (Johnson, 2012).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus. Kandungan kimia pada daun salam yaitu tanin, minyak atsiri, eugenol dan flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai hipoglikemik diduga dapat menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga mudah diekskresikan melalui urin. Flavonoid yang merupakan senyawa polifenol mempunyai sifat sebagai antioksidan, dimana flavonoid diyakini dapat menurunkan kadar glukosa darah seseorang. Flavonoid dapat mencegah komplikasi atau progresifitas diabetes mellitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (kelating) dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase.

Tanin diketahui dapat memacu metabolisme glukosa dan lemak sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Selain itu, tanin juga berfungsi sebagai astringent atau pengkhelet yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi. Eugenol yang terkandung dalam daun salam merupakan senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan yang mirip dengan *α -tocopherol* yang mampu melindungi membran sel dari proses lipid peroksidasi. Senyawa antioksidan yang dimiliki oleh daun salam inilah yang dapat membantu memperbaiki kerusakan sel β pankreas serta memberikan perlindungan pada sel yang masih sehat, sehingga dapat menormalkan kembali produksi insulin. Perbaikan produksi insulin inilah yang pada akhirnya akan membuat kadar glukosa darah kembali normal (Sukmawati, Emelda dan Astriani, 2018).

Meskipun pengobatan diabetes telah meningkat selama bertahun-tahun tetapi terapi saat ini tidak optimal, yang terbukti dari kegagalan untuk mempertahankan atau mencapai homeostasis glukosa normal dalam perawatan intensif. Oleh karena itu, jalan pengobatan baru diperlukan. Penelitian dilakukan dengan pengujian aktivitas dari inhibisi enzim DPP IV ekstrak daun salam yang telah distandarisasi terlebih dahulu dan sudah diteliti IC_{50} 669,93 $\mu\text{g/ml}$ oleh Rahayu (2014) terhadap aktivitas enzim DPP-IV pada ekstrak daun salam, yang akan diaplikasikan pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Pada penelitian ini, tikus Wistar putih dengan bobot 150-200 gram diberi injeksi aloksan selama 7 hari, sambil 3 hari sekali dicek kadar gula darahnya. Setelah semua tikus telah diabetes (dari hasil cek kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl

(Konsue,Pincheansoonthon dan Talubmook, 2017)) kemudian tikus dibuat luka untuk kemudian diberi penandaan dan diberi perlakuan : kontrol + (vildagliptin), kontrol negatif (NaCl), ekstrak salam. Kemudian diambil jaringan dari masing-masing luka, dan dilihat adanya aktivitas enzim dari jaringan luka tersebut serta peranan inhibisi enzim DPP IV terhadap penyembuhan luka diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan masalah

- 1 Apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mampu mengecilkan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?
- 2 Apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menghambat aktivitas DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?
- 3 Apakah ada korelasi positif antara % pengecilan luka dan % inhibisi DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan penelitian

- 1 Untuk mengetahui apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mampu mengecilkan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 2 Untuk mengetahui apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menghambat aktivitas DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 3 Untuk mengetahui adanya korelasi positif antara % pengecilan luka dan % inhibisi DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi Aloksan.

1.4 Hipotesa penelitian

Hipotesa penelitian yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut :

- 1 Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mampu mengecilkan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 2 Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menghambat aktivitas DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 3 Adanya korelasi positif antara % pengecilan luka dan % inhibisi DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat penelitian

Untuk mengetahui lebih lanjut tentang ekstrak daun salam yang bermanfaat sebagai antidiabetes, salah satunya adalah ekstrak daun salam memiliki potensi menghambat enzim DPP-IV (*Dipeptidyl peptidase-IV*) pada lisis jaringan luka tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan. Diharapkan ekstrak daun salam dapat dikembangkan sebagai terapi alternatif dalam pengobatan luka diabetes Mellitus.